Aus dem Institut für Anaesthesiologie
(Direktor: Professor Dr. R. Frey)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Rolle der Vitamine in der Schmerztherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors
der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Jutta Hoffmann aus Darmstadt
Mainz 1976

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
(Direktor: Professor Dr. R. Frey)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Rolle der Vitamine in der Schmerztherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors
der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Jutta Hoffmann aus Darmstadt
Mainz 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

3.78 md

FACHBEREICHSDEKAN: Professor Dr. R. WOLF

1. GUTACHTER: Professor Dr. R. FREY

2. GUTACHTER: Professor Dr. K. J. NETTER

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555607_0029

INHALTSVERZEICHNIS Seite:

I. EINLEITUNG

1. Die allgemeine Bedeutung der Vitamine 9
2. Die physiologische Bedeutung der Vitamine für das Nervensystem 10
   a) Vitamin B_1 10
   b) Vitamin B_6 11
   c) Vitamin B_{12} 13
3. Pharmakologische Eigenschaften 13

II. VORLIEGENDE EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN UND DEREN ERGEBNISSE 16

III. DISKUSSION 42

IV. ZUSAMMENFASSUNG 46

V. LITERATURVERZEICHNIS 48

I. EINLEITUNG

1. Die allgemeine Bedeutung der Vitamine

Vitamine sind essentielle Wirkstoffe für die Aufrechterhaltung der physiologischen Funktionen des Organismus. Da sie von ihm nicht selbst synthetisiert werden können, ist er auf ihre exogene Zufuhr angewiesen. Sie werden in Mikromengen benötigt und der Bedarf kann im allgemeinen bei ausgewogener Ernährung gedeckt werden. Ein Fehlen der Vitamine oder eine längere Unterschreitung des Tagesbedarfs führt über einen latenten Mangel, der sich lediglich durch unspezifische Symptome zu erkennen gibt (Hypovitaminose), schließlich zu charakteristischen Mangelerscheinungen, die in schweren Formen (Avitaminosen) zum Tod führen.

Neben der allgemeinen Bedeutung für den intermediären Stoffwechsel sind vor allem die Vitamine des B-Komplexes für den Ablauf der Stoffwechselprozesse im Nervensystem wichtig. Eine ungenügende Versorgung des Organismus mit diesen Faktoren kann sowohl durch einen vermehrten Bedarf, durch Störungen der Resorption im Intestinaltrakt wie auch durch kompetitive Hemmwirkungen auf Grund eines Antagonismus bestimmter Pharmaka bedingt sein (25).

Während bei einem Defizit an B-Vitaminen zumeist auch an anderen Organsystemen Mangelerscheinungen auftreten, können beim Fehlen bestimmter Wirkstoffe der B-Gruppe anfangs ausschließlich neurologische Störungen auftreten.

Besonders bei Mangelzuständen an den Vitaminen B_1, B_6 und B_{12} können verschiedene pathologische Reaktionsformen des peripheren und zentralen Nervensystems auftreten, wie z.B. Polyneuropathien, Krämpfe, Ataxien und Störungen der Sensibilität,

die anfangs zumeist noch reversibel sind.
Diese Faktoren des Vitamin-B-Komplexes bezeichnet man auf Grund der engen Beziehung zum Nervensystem auch als neurotrope Vitamine.
Ihnen kommt, neben ihrer Bedeutung als essentielle Nahrungskomponente, daher auch eine medizinisch-therapeutische Anwendung zu, die in der Beseitigung dieser hypovitaminotischen Zustände und der sie häufig begleitenden Schmerzen liegt. Es ist dabei die parenterale Applikation, in einer Dosierung, die den Tagesbedarf um ein vielfaches übersteigt, indiziert (17).

2. Die physiologische Bedeutung der Vitamine für das Nervensystem

a) Vitamin B_1 (Thiamin, Aneurin)
Thiamin ist wasserlöslich und als prosthetische Gruppe verschiedener Enzyme am intermediären Stoffwechsel der Kohlenhydrate beteiligt.
Die stoffwechselwirksame Form des Vitamin B_1 ist das Thiaminpyrophosphat (TPP), das eine wesentliche Rolle als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung der Brenztraubensäure im Kohlenhydratabbau spielt. Sie wird über die aktivierte Essigsäure (Acetyl-Coenzym A) als Zwischenstufe durch Zusammenwirken des Citratzyklus mit der Atmungskette dem oxidativen Endabbau zugeführt, wodurch die für die Aufrechterhaltung des Ruhepotentials im Nerven notwendige Energie bereitgestellt wird.

Thiaminpyrophosphat greift ferner als Coenzym der Transketolase in den Pentosephosphat-Zyklus ein, der die Zelle befähigt, Pentosephosphat in Hexosephosphat umzuwandeln. Vitamin B_1 erfüllt daher eine wichtige Funktion beim Ein-

schleusen der Pentosen in den mit Energiegewinn verbundenen oxidativen Abbau der Hexosen.
Da das Gehirn hinsichtlich der Intensität seines Kohlenhydratstoffwechsels an der Spitze aller Organe liegt, besitzt der Körper offenbar Mechanismen, die ihm das für den Hirnstoffwechsel so wichtige TPP aus den letzten Körperreserven zuführen. Der Gehalt des Gehirns an TPP nimmt bei Thiaminmangel erst weit später ab als der aller übrigen Organe. Die Abnahme des Thiamingehaltes nach ca. 14 Tagen stimmt zeitlich überein mit dem ersten Auftreten neurologischer Symptome (33).

Als weitere Aufgabe liefert das TPP über Acetyl-Coenzym A auch die Acetylgruppe für das Acetylcholin, das als chemischer Überträger der Nervenimpulse an den Synapsen, den Ganglien und den motorischen Endplatten für die Funktion des Nervengewebes von grundlegender Bedeutung ist.
Bei einem Mangel an Vitamin B_1 kommt es daher zu einer Anhäufung von Brenztraubensäure, die in pathologischen Mengen Schmerzen auslösen kann (16), zu Störungen der nervalen Erregungsübertragung sowie zu Störungen des für die Energiegewinnung der Nervenzellen besonders wichtigen Kohlenhydratstoffwechsels.
Die voll ausgebildete Vitamin B_1-Mangelkrankheit, die Beri-Beri, kann sich in zwei Symptomengruppen äußern. Die erste Gruppe wird durch kardiovaskuläre Schädigungen, die zweite durch nervöse Störungen hervorgerufen. Hierzu gehören z.B. Neuritiden, Muskelschmerzen sowie Krämpfe, die bis zu Lähmungen führen können.

b) Vitamin B_6 (Pyridoxin)
Die Vitamin B_6-Gruppe ist wasserlöslich und wird im Organismus in das Coenzym, das Pyridoxalphos-

phat (PLP) umgewandelt. Es ist das Coenzym von Aminosäuren Decarboxylasen und Transaminasen, die in reversibler Reaktion die Aminogruppe von Aminosäuren (AS) auf α-Ketosäuren (z.B. von Glutaminsäure auf Brenztraubensäure unter Bildung von α-Ketoglutarsäure und Alanin, oder von Asparaginsäure auf α-Ketoglutarsäure unter Bildung von Oxalessigsäure und Glutaminsäure) übertragen. Die Transaminasen stellen auf diese Weise eine wichtige Verbindung des Aminosäurenstoffwechsels mit dem Kohlenhydrat- und dem Energiestoffwechsel dar. Da der AS-Stoffwechsel wiederum eng mit den Funktionen des Zentralnervensystems (ZNS) verbunden ist, spielt das Vitamin B_6 in Form des PLP auch hier eine große Rolle.

Das Gehirn enthält relativ große Mengen an Glutaminsäure, Glutamin und γ-Aminobuttersäure (GABA). Diese drei Substanzen machen etwa drei Viertel der gesamten Menge aller freien Aminosäuren im Gehirn aus. GABA, die zu den Regulatoren bei der Übertragung nervöser Impulse gehört (10), ist das biogene Amin der Glutaminsäure und entsteht durch Decarboxylierung von Glutaminsäure unter Beteiligung von PLP als Coenzym. Die Glutaminsäure Decarboxylase befindet sich ausschließlich im Nervensystem. Durch Transaminierung der GABA mit α-Ketoglutarat zu Bernsteinsäure besteht ein Nebenweg zum Citrat-Zyklus, wodurch die enge Beziehung des Vitamins zur Energiegewinnung deutlich wird.

Daher haben sowohl Störungen im Kohlenhydratabbau (Vitamin B_1) wie auch im Glutaminsäure-Stoffwechsel ebenso wie Veränderungen in der Aktivität der Vitamin-B_6-abhängigen Enzyme Einfluß auf die Konzentration der GABA im Gehirn. Ihre Verminderung ist von einer erhöhten Erregbarkeit des Nerven-

systems begleitet.

c) Vitamin B_{12} (Cobalamin)
Cobalamin ist wasserlöslich und für die Nucleinsäuresynthese von wesentlicher Bedeutung. Es katalysiert die Bildung des Nucleosids Thymidin aus Thymin und Desoxyribose, d.h. es nimmt am Aufbau der Zellkernsubstanz teil. Aus dieser Stellung des Vitamins im Nucleinstoffwechsel erklärt sich der Einfluß auf das Nervensystem, das einen lebhaften Nucleinsäurestoffwechsel besitzt.
Die Resorption des Vitamins aus dem Intestinaltrakt ist an die Anwesenheit des "Intrinsicfactors" gebunden. Beim Fehlen dieses Faktors kommt es zu einer Vitamin-B_{12}-Mangelerscheinung (Perniziöse Anämie), die, neben den hämatologischen Erscheinungen, im Nervensystem zur Degeneration der Hinter- und Seitenstränge des Rückenmarks (funikuläre Myelose), verbunden mit peripheren Empfindungsstörungen, gesteigerten Reflexen, Ataxie und Paralyse, führt.

3. Pharmakologische Eigenschaften

Werden die Vitamine in Mengen zugeführt, die der Bedarfsdeckung unter nicht extremen Bedingungen dienen, kommt ihnen keinerlei Wirkung im Sinne eines Pharmakons zu (30). Das gleiche gilt auch für die Beseitigung von Mangelzuständen, sofern sie auf unzureichender Zufuhr beruhen. Resultieren Vitamindefizite hingegen z.B. aus gestörter Resorption oder aus Störungen in der Umwandlung der Vitamine in ihre definitive Wirkform, so können die Mangelerscheinungen oft nur durch orale Gaben höherer Vitamindosen oder durch parenter-

ale Zufuhr der Wirkfaktoren unter Ausnutzung ihrer pharmakologischen Eigenschaften behoben werden. Eigentliche Pharmakoneffekte nach Gabe höherer Dosen kommen den Vitaminen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln nur in begrenztem Umfang zu.
Über die therapeutische Beeinflussung neurologischer Erkrankungen mit den B-Vitaminen Thiamin, Pyridoxin und Cobalamin sowie mit Kombinationspräparaten der genannten Vitamine sind in den letzten Jahren unterschiedliche Ergebnisse publiziert worden.
Einige Autoren, wie BRÜHL, DOETSCH, KUKOWSKI und SCHRÜFFER (9,12,32,41) vertreten die Ansicht, daß diese Vitamine in hoher Dosierung eine pharmakodynamische Wirkung im Sinne eines analgetischen Effektes besitzen. Diese Meinung ist jedoch sehr umstritten, da dieser Effekt bisher noch nicht nachgewiesen werden konnte (20,30).

Im Zusammenhang mit der hohen Dosierung der Vitamine erhebt sich die Frage der Toxizität. Die drei Zustandsformen des Vitamins B_6 sind weitgehend ungiftig. Erst höhere Dosen, die die therapeutisch wirksame Dosis um mehr als das 1000-fache übersteigen, können bei Ratten und Hunden Koordinationsstörungen und Krämpfe verursachen. Über toxische Organschädigungen durch Vitamin B_{12} ist noch wenig bekannt.
Thiamin wird bei oraler Verabreichung, selbst über lange Zeit, bis zum mehreren Hundertfachen des Tagesbedarfes ohne Nebenwirkungen toleriert. Auch wurden keine toxischen Effekte bei parenteraler Verabreichung in Dosen von 100 bis 500 mg bei einmaligen oder wiederholten Injektionen festgestellt. Es wurden Patienten Dosen, die 100 bis 200 mal über dem Tagesbedarf lagen, parenteral

verabreicht. Dabei wurden keinerlei toxische Effekte beobachtet, gleichgültig ob es sich um subkutane, intramuskuläre, intrathekale oder um intravenöse Injektionen handelte (42). Der therapeutische Index ist so groß und steigt in der Tierreihe mit zunehmender Körpergröße so stark an, daß die Thiamintherapie beim Menschen vollkommen außerhalb des Bereiches toxischer Effekte liegt (44). Es muß jedoch beachtet werden, daß das Thiamin als einziges aller bekannten Vitamine eine anaphylaktogene Wirkung besitzt und bei manchen Menschen bei parenteraler Verabreichung schon in niedriger Dosierung Erscheinungen hervorruft, die völlig denen einer Eiweißüberempfindlichkeit gleichen. Es kann im Rahmen einer Thiaminkur bei der dritten oder vierten Thiamininjektion, niemals jedoch bei der ersten, in üblicher Dosierung zu einer Entwicklung schockartiger oder anaphylaxieähnlicher Symptome kommen, die meist schnell abklingen, aber auch vereinzelt infolge Herzversagens tödlich wirken können. Derartige Nebenwirkungen erfordern eine gewisse Vorsicht bei protrahierter Thiaminanwendung.

II. VORLIEGENDE EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN UND DEREN ERGEBNISSE

Die klinische Anwendung der neurotropen Vitamine erstreckt sich von den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises über Neuralgien, Polyneuritiden bis hin zum Herpes zoster, der funikulären Myelose und der Multiplen Sklerose.
Bei all diesen Erkrankungen steht der Schmerz im Vordergrund. Daher versuchte man durch Vitamine der B-Reihe, einzeln oder kombiniert appliziert, diese Schmerzzustände zu beeinflussen.

SCHMITT (39) untersuchte die Wirksamkeit der B-Vitamine in der Kombination des Neurobions[R] (Hersteller: E. Merck AG, Darmstadt) bei der Behandlung des zervikalen Schmerzsyndroms. Es wurden 120 Patienten im doppelten Blindversuch getestet und dabei nur Personen mit dem klassischen zervikalen Schmerzsyndrom ausgewählt.
Die Ursache der Erkrankung war dabei nicht entscheidend, da es lediglich um die Prüfung der Wirksamkeit der Therapie ging. Allen Patienten gemeinsam waren folgende Symptome: Nackenschmerz mit Ausstrahlung ins Hinterhaupt oder in die Arme, Bewegungsschmerz der Halswirbelsäule, Druckschmerz im Armnervenverlauf, Muskelverspannungen und Muskelhärten im Schulternackenbereich, Mißempfindungen im Bereich der Arme, degenerative Veränderungen und Fehlstellungen im Bereich der Halswirbelkörper 4 bis 7. Patienten, die Anzeichen einer mechanischen Kompression aufwiesen, wurden nicht in das Untersuchungsmaterial aufgenommen. Typische wurzelbedingte Schmerzverteilungen und Sensibilitätsstörungen stellte man deshalb auch nie fest. Meist bestanden diffuse Ausstrahlungen im Bereich C 5 bis 7 mit Parästhesien. In den meisten Fällen wa-

ren die üblichen Behandlungsmaßnahmen wie Heißluft, Massagen, Krankengymnastik, Bindegewebsmassagen, diadynamische Ströme, Mikrowellen, Extensionen und eine Vielzahl von medikamentösen Anwendungen vorausgegangen. Bei allen Patienten waren diese Therapien ohne Erfolg und sie klagten über Hinterkopfschmerzen, etwa 60% über Parästhesien im Schulterbereich und 90% über Brachialgien. Motorische Ausfälle wurden nicht beobachtet. 95% litten an vegetativ vasomotorischen Störungen mit typischen Sympatikusanzeichen, wie Lichtempfindlichkeit, Schwindel, kardiale Beschwerden und Geräuschempfindlichkeit. Etwa 10% der Patienten hatten Schultersteifen.
Als Beweis der Wirksamkeit der B-Vitamine, kombiniert appliziert (Neurobion^{R}), wurden von der Herstellerfirma 40 Packungen mit je 3 Ampullen Vitamin B_{12}, 40 Packungen mit je 3 Ampullen Neurobion^{R} (eine Ampulle enthält 100 mg Thiaminhydrochlorid, 100 mg Pyridoxinhydrochlorid und 1000 µg Cyanocobalamin) und 40 Packungen mit je 3 Ampullen Placebo-Lösung verschlüsselt ausgeliefert. Jedem Patienten injizierte man innerhalb von 8 Tagen 3 Ampullen und auf einem dafür vorgesehenen Fragebogen wurden die therapeutischen Merkmale gewissenhaft registriert. Alle 120 Fragebogen waren verwertbar, so daß die drei Kollektive von je 40 Patienten untereinander verglichen werden konnten. Die konstitutionellen Merkmale, wie Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht der Patienten waren in allen Kollektiven gleich verteilt. Die Befragung nach der Prämedikation ergab für die Beurteilung keinen Unterschied und war wegen ihrer Erfolglosigkeit ohne Bedeutung. Eine Zusatzmedikation war nicht erfolgt. Zusätzliche Behandlungen mit Massagen und Bädern erhielten lediglich

ein Patient der Vitamin-B_{12}- und ein Patient der Neurobion^R-Gruppe. Folgende Kriterien dienten zur Wirksamkeitsbestimmung der drei verabreichten Substanzen:

1. Druckschmerz im Zervikal- und Brachial-Nervenverlauf,
2. Muskelverspannungen im Schulter-, Nacken- und Armbereich,
3. Muskelhärten in der Schulter- und Nackengegend,
4. Sensibilitätsstörungen im Bereich des Armnervengeflechts,
5. Funktion der Halswirbelsäule,
6. Durchblutungsverhältnisse an den oberen Extremitäten,
7. Röntgenbefund der Halswirbelsäule,
8. Kopfschmerzen,
9. subjektive Besserungsangaben des Patienten,
10. Gesamteindruck der objektiven Befunde.

Da alle Patienten die gleichen Symptome aufwiesen, konnten die drei Gruppen gut miteinander verglichen werden. Die statistischen Auswertungen zwischen Neurobion^R, Placebo und Vitamin B_{12} zeigten einen deutlichen Unterschied, der statistisch hochsignifikant ist ($p<0,001$). Erstaunlicherweise ließ sich zwischen Vitamin B_{12} und Placebo statistisch eine gewisse Differenz zu Gunsten von Placebo feststellen, die aber dem verschärften Test nach Scheffé nicht standhält. Bezüglich der einzelnen Kriterien wie Druckschmerz im Nervenverlauf, Muskelverspannungen, Muskelhärten, Sensibilitätsstörungen im Bereich des Armnervengeflechts, Durchblutungsverhältnisse und Kopfschmerzen hatte Neurobion^R eine signifikante Wirksamkeit gegenüber den beiden unwirksamen Vergleichssubstanzen, die sich nur gering voneinander unterschie-

den. Ein einfacher Mittelwertvergleich zeigte signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Vergleichsgruppen ($p<0,05$), welche jedoch mit dem schärferen Test von Scheffé nicht mehr nachgewiesen werden konnten.

Die Funktion der Halswirbelsäule hat sich durch Neurobion^R deutlich gebessert. Dagegen war der Unterschied zwischen Vitamin B_{12} und Placebo nach keinem Testverfahren signifikant. Bei den erhobenen Röntgenbefunden wurden, wie erwartet, weder bei Neurobion^R, bei Vitamin B_{12} noch bei Placebo Unterschiede festgestellt. Die nachgewiesenen degenerativen Veränderungen ließen sich durch das Medikament nicht beeinflussen.

Bei den subjektiven Angaben des Patienten war die Rückbildung des Schmerzes das für den Betroffenen wichtigste Kriterium. Neurobion^R zeigte auch in diesem Falle gute Besserungen, während Placebo und Vitamin B_{12} keinen Effekt hatten (einfache Testverfahren).
Alle Patienten wurden über drei Wochen in wöchentlichen Abständen nachuntersucht und kontrolliert. Erst drei Wochen nach der letzten Injektion wurde der Gesamteindruck der objektiven Befunde erhoben.

Betrachtet man die Ergebnisse nach Applikation der drei Injektionen, so ergibt sich bei allen drei Substanzen eine Besserung des Befundes, die um so ausgeprägter erscheint, je öfter die Injektion wiederholt wird. Insgesamt veränderte sich unter Vitamin B_{12} die Gesamtbenotung von 3,68 über 3,52 auf 3,52, bei Placebo von 3,39 über 3,22 auf 3,15 und bei Neurobion^R von 3,54 über 2,33 auf 2,28.
Dieses Bild konnte bei allen Symptomen mit Aus-

nahme des Röntgenbefundes festgestellt werden. Die Zusammenfassung zeigt deutlich die erhebliche Wirkungssteigerung von Neurobion^{R} gegenüber den Vergleichssubstanzen. Bezüglich der Nebenwirkungen wurden nach Neurobion^{R} bei einem Patienten eine Stunde nach der Injektion für 4 bis 5 Stunden Schwindel, Hitzegefühl und Kopfschmerzen beobachtet. Diese Symptome traten jedoch nach der zweiten und dritten Injektion nicht mehr auf. Bei der Anwendung von Placebo trat bei einem Patienten ein Exanthem nach der zweiten Injektion auf, so daß man auf die dritte Injektion verzichtete. Bei Vitamin B_{12} wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.
Neurobion^{R} induzierte bei einem Patienten einen Rückfall mit einem der angeführten Symptome, mit Placebo bei drei Patienten mit insgesamt drei Symptomen und mit Vitamin B_{12} bei vier Patienten mit insgesamt neun Symptomen.
Die Gesamtbeurteilung nach den objektivierbaren Befunden wurde mit 5 Ziffern benotet.

1 bedeutet sehr gute Besserung,
2 gute Besserung,
3 ausreichende Besserung,
4 keine Besserung und
5 Verschlechterung.

Die Benotung erfolgte nach sehr kritischen Gesichtspunkten. Faßt man die Beurteilung bei allen drei Injektionen pro Präparat zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

Bewertungs-ergebnisse	Vitamin B_{12}	Placebo	Neurobion^R
1	0	13	88
2	64	271	808
3	450	382	180
4	787	625	199
5	16	0	0
ohne Angabe	3	29	45
Summe	1320	1320	1320
Durchschnitt	3,57	3,25	2,38

Tabelle 1:

Die Wirkung des Vitamin-B-Kombinationspräparates Neurobion^R beim zervikalen Schmerzsyndrom

Im doppelten Blindversuch wurde die Wirksamkeit des Vitamin-B-Kombinationspräparates Neurobion beim zervikalen Schmerzsyndrom getestet.
Drei Kollektive von je 40 Patienten erhielten innerhalb von 8 Tagen je 3 Ampullen Vitamin B12, Placebo-Lösung und Neurobion als intramuskuläre Injektion. Die Gesamtbeurteilung nach den objektivierbaren Befunden wurde mit 5 Ziffern nach sehr kritischen Gesichtspunkten benotet. Die Bewertungsergebnisse nach allen drei Injektionen pro Präparat zeigen die Überlegenheit des Vitamin-B-Kombinationspräparates. Die beiden Vergleichssubstanzen Placebo und Vitamin B12 unterscheiden sich nur gering voneinander. (Nach SCHMITT)

Tabelle 2 zeigt wegen der besseren Übersicht die prozentuale Wirkung des Kombinationspräparates.

Bewertungs-ergebnisse	Vitamin B_{12}	Placebo	Neurobion^R
1	0 %	1,0%	6,7%
2	4,9%	20,5%	61,2%
3	34,1%	28,9%	13,6%
4	59,6%	47,4%	15,1%
5	1,2%	0 %	0 %
ohne Angabe	0,2%	2,2%	3,4%
Summe	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 2:

Die prozentuale Wirkung des Vitamin-B-Kombinationspräparates Neurobion beim zervikalen Schmerzsyndrom

Das Vitamin-B-Kombinationspräparat zeigte im doppelten Blindversuch eine wesentliche Besserung des Befundes bei allen Merkmalen. Im Gegensatz dazu blieben die Patienten, die mit Vitamin B12 und Placebo behandelt wurden unbeeinflußt.
Bei rund 68% der mit Neurobion behandelten Patienten war eine gute bis sehr gute Wirkung des Präparates zu verzeichnen, dagegen mit Vitamin B12 bei nur 4,9% und mit Placebo bei 21,5%. (Nach SCHMITT)

Auch BRÜHL (9) überprüfte die Wirksamkeit des Vitamin-B-Kombinationspräparates Neurobion^R. In einem Zeitraum von 10 Monaten wurden insgesamt 86 Patienten behandelt. Das Präparat wurde bei Neuralgien, Ischialgien, Zervikalsyndromen, degenerativen Wirbelsäulen- und Gelenkerkrankungen und Herpes zoster-Fällen sowie zur Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen, Anämien verschiedener Genese, neurasthenischen Erschöpfungszuständen, Tumorkachexien, Altersinvolution und in der Rekonvaleszenz nach Operationen angewandt. Man injizierte im allgemeinen jeden zweiten Tag, in schweren Fällen auch täglich eine Ampulle zu 100 mg Vitamin B_1, 100 mg Vitamin B_6 und 1000γ Vitamin B_{12} intravenös. Während der Behandlung mit Neurobion^R erhielten die Patienten keine anderen Medikamente. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Von den 24 Kranken der Indikationsgruppe Altersinvolution, Tumorkachexien, Anämien und verzögerter Rekonvaleszenz nach Operationen sprachen 18 mit gutem bis sehr gutem und 6 weitere Patienten mit mäßigem Erfolg auf die Behandlung an. Vor allem bei Tumorkachexie und allgemeiner Altersinvolution besserte sich der Allgemeinzustand der Patienten nach wenigen Tagen wesentlich, der Appetit nahm zu und im psychischen Bereich waren deutliche Anzeichen einer gehobenen Stimmungslage festzustellen. Um auszuschließen, daß es sich hierbei nicht lediglich um einen psychischen Effekt der Therapie handelte, wurde einigen Patienten, die als psychisch besonders leicht beeinflußbar erschienen, an verschiedenen Tagen statt Neurobion^R eine mit Kongorot gefärbte Traubenzuckerlösung injiziert. Bemerkenswerterweise wurde von diesen Patienten nach der Placebo-Gabe über eine Verschlechterung des subjektiven Befindens geklagt, die durch erneute Neuro-

Indikationen	Anzahl der Patienten	Therapieerfolg sehr gut bis gut	mäßig bis gering	kein Effekt
1. akut entzündl. Neuritiden, Herpes zoster	16	12	4	-
2. Neuralgien, degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule und der Gelenke, Osteochondrosen etc.	40	22	17	1
3. periphere Durchblutungsstörungen	4	-	1	3
4. Anämien verschiedener Genese	6	5	1	-
5. Altersinvolution, Tumorkachexien	8	7	1	-
6. Rekonvaleszenz nach Operationen	10	6	3	(1) Patient verstorben
7. sek. chron. Polyarthritis	1	1	-	-
8. Neurasthen. Erschöpfungszustände	1	1	-	-
Gesamtzahl	86	54	27	5

Tabelle 3:

Die Wirkung des Vitamin-Kombinationspräparates Neurobion^{R} bei verschiedenen Schmerzzuständen

Es wurden außer den Schmerzzuständen aus dem Bereich der Neurologie auch andere Krankheitsbilder mit in die Untersuchungen einbezogen. Dabei wurden besonders günstige Effekte bei der Behandlung von Altersinvolutionen, Tumorkachexien, Anämien und bei verzögerter Rekonvaleszenz erzielt. (Nach BRÜHL)

bion^{R}-Behandlung schnell wieder rückgängig gemacht werden konnte.
Unter den mit dem Kombinationspräparat behandelten Anämiekranken befanden sich neben Fällen von sekundärer Blutungsanämie auch drei Perniziosa-Patienten. Hierbei handelte es sich um hämatologisch ausreichend kompensierte Kranke, bei denen neurologische Ausfallerscheinungen im Sinne einer funikulären Spinalerkrankung aufgetreten waren. Durch die Neurobiontherapie kam es bei diesen Patienten zu einer eindeutigen Besserung der neurologischen Symptome. Eine Veränderung der hämatologischen Befunde trat nicht ein.
Bei den vier Patienten mit Schmerzen an den Extremitäten infolge peripherer Durchblutungsstörungen war kein überzeugender Therapieerfolg zu beobachten.
Bei einer Patientin mit sekundärer chronischer Polyarthritis war ein auffallend schneller Rückgang der akut-entzündlichen Erscheinungen sowie eine rasche Behebung der subjektiven Beschwerden nach einem akuten Schub mit Neurobion^{R}-Injektionen festzustellen.
Bei der Behandlung der neurologischen Syndrome zeigte sich, daß ein Therapieerfolg nach Anwendung von Neurobion^{R} sich um so schneller einstellte und um so nachhaltiger war, je akuter das jeweilige Krankheitsbild in Erscheinung getreten ist. Bei mehr chronischen Erkrankungen, vor allem bei den Beschwerden auf Grund schon länger bestehender degenerativer Wirbelsäulenerkrankungen, war die Erfolgsquote daher etwas geringer als bei den akuten Zuständen.
Allergische Reaktionen als Folge der intravenösen Applikation des Vitamin-B_1-haltigen Präparates traten in keinem Falle auf. Dabei erhielten einzelne

Patienten im Laufe der Behandlung bis zu 28 intravenösen Einzelgaben, so daß die Möglichkeit der Ausbildung eines allergischen Verhaltens gegenüber Vitamin B_1 durchaus gegeben gewesen wäre.

STOERGER, MENGI und REINHARDT (45) berichteten aus Versuchen über die Wirkung von Neurobion^R an 50 Personen mit Schmerzzuständen bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern. 9 Patienten litten an Schmerzen bei Nervenentzündungen (Neuritis, Herpes zoster, Polyneuritis), 19 an neuralgischen Beschwerden (Ischialgie, Trigeminusneuralgie, Zervikalsyndrom), 8 an peripheren Schmerzen bei zentralen Erkrankungen und 6 an neuralgiformen Beschwerden im Verlauf psychischer Erkrankungen. Diese Patienten waren zum Teil schon mit anderen Mitteln ohne Erfolg behandelt worden. Die Medikation wurde ausschließlich parenteral durchgeführt, meist mit täglicher intramuskulärer Injektion einer Ampulle Neurobion^R. Die Behandlungsdauer lag bei 20 Fällen zwischen 1 bis 2 Wochen, bei 10 Fällen zwischen 2 bis 4 Wochen, bei 20 Fällen über 4 Wochen. Bei 23 Patienten konnten durch alleinige Neurobion^R-Behandlung Erfolge erzielt werden. In 27 Fällen mußte die Neurobion^R-Behandlung mit peripher oder zentral wirkenden schmerzlindernden Medikamenten aus der Reihe der Pyrazolon- und Salizylpräparate, der Neuroleptika und Opiate kombiniert werden. Es wurden teilweise zusätzlich durchblutungsfördernde Mittel und je nach der bioelektrischen Erregbarkeitslage antikonvulsive Mittel angewandt. In 14 Fällen mußte die Neurobion^R-Behandlung abgebrochen werden, da kein Erfolg eintrat. Die besten Behandlungsergebnisse erzielte man bei den Patienten, die ausschließlich periphere Schmerzen aufwiesen. Lag eine zen-

trale Komponente der Beschwerden vor (hyperpathische Schmerzen, Phantomschmerzen) oder bestand eine Erkrankung des Zentralnervensystems, so war der Effekt bei alleinigen Gaben von Neurobion^{R} teilweise unzureichend. In diesen Fällen mußte eine zusätzliche Behandlung mit anderen schmerzlindernden Substanzen vorgenommen werden. Die geringsten Erfolge wurden bei Patienten erzielt, die Schmerzen bei psychischen Erkrankungen angaben. Bei dieser Gruppe konnte trotz zusätzlicher Verordnung von psychotrop wirkenden Medikamenten (Neuroleptika, Tranquilizer) keine nennenswerte Beeinflussung der Schmerzzustände erreicht werden. (Tabelle 4)
Therapieerfolge bei Neuritiden und Neuralgien traten gewöhnlich innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn ein.
Periphere Schmerzen mit zentraler Prägung und bei Erkrankungen des Zentralnervensystems waren schwerer zu beeinflussen und erforderten eine wesentlich längere Behandlungsdauer bis ein therapeutischer Effekt verzeichnet werden konnte.
Nebenwirkungen wurden während der Behandlung nur in 2 Fällen beobachtet, bei denen unmittelbar nach der intramuskulären Injektion brennende Schmerzen auftraten, die bis zu 10 Minuten anhielten. Bei intravenösen Injektionen stellte man keine Nebenwirkungen fest.

DOETSCH (12) behandelte 300 Patienten im Zeitraum von fünf Monaten mit Neurobion^{R} und berichtet folgende Ergebnisse:
Im einzelnen handelte es sich um neurasthenische und somatische Erschöpfungszustände, Lumbalgien, Myalgien, Schulter-Arm-Syndrom, Arthralgien, Neuralgien, Erkrankungen aus dem rheumatischen For-

Schmerztyp	Diagnose	Zahl der Fälle	sehr gute und gute Ergebnisse	kein Therapieerfolg
Entzündliche Nervenschmerzen	Neuritis Herpes zoster Polyneuritis	9	9	-
Neuralgische Beschwerden	Ischialgie Trigeminusneuralgie Zervikalsyndrom	19	17	2
Periphere Schmerzen mit zentraler Färbung	Kausalgie Phantomschmerzen Nervenlähmungen	8	6	2
Periphere Schmerzen im Verlauf zentraler Erkrankungen	Syringomyelie Multiple Sklerose Amyotrophische Lateralsklerose Traumatische Rückenmarkläsion Atrophisierende zerebrale Prozesse	8	4	4
Neuralgiforme Beschwerden im Verlauf psychischer Erkrankungen	Endogene Psychosen und Psychopathien	6	-	6

Tabelle 4:

Die Abhängigkeit der Therapieergebnisse von der klinischen Diagnose bei der Behandlung neurologischer Erkrankungen mit einem Vitamin-B-Kombinationspräparat

Die besten Behandlungserfolge wurden bei Patienten erzielt, die ausschließlich periphere Schmerzen aufwiesen. Bei peripheren Schmerzen mit zentraler Prägung oder bei Erkrankungen des Zentralnervensystems mußten zusätzlich andere schmerzlindernde Substanzen verabreicht werden, da der Effekt bei alleiniger Gabe des Vitaminpräparates unzureichend war. Keine Erfolge wurden bei psychischen Erkrankungen verzeichnet. (Nach STOERGER, MENGI und REINHARDT)

menkreis, Ischialgien sowie um Herpes-zoster-Fälle. Die Applikation des Pharmakons erfolgte ausschließlich intramuskulär und wurde mit Unterschieden als schmerzhaft empfunden. Drei der behandelten Patienten lehnten aus diesem Grunde weitere Injektionen ab. Im allgemeinen wurden 3 bis 5 Injektionen vorgenommen und zwar bei den akuten und schwereren, vor allem schmerzhafteren Fällen täglich, bei den anderen Fällen jeden zweiten Tag. Ein Therapieerfolg trat um so schneller ein, je akuter die Erkrankung war. Bei chronischen oder verschleppten Fällen war eine längere Behandlungszeit und eine höhere Dosierung erforderlich. Während bei den erfolgreich behandelten akuten Fällen in der Beobachtungszeit von 5 Monaten keine Rückfälle auftraten, verzeichnete man bei den mit degenerativen Veränderungen einhergehenden chronischen Erkrankungen in etwa 5% der Fälle Rezidive. Die im einzelnen erzielten Ergebnisse der Neurobion^{R}-Behandlung sind in Tabelle 5 dargestellt.
Bei den 12 unbeeinflußt gebliebenen Patienten mit neurasthenischen und körperlichen Erschöpfungszuständen lagen durchweg ungelöste Konfliktsituationen oder neurotisches Verhalten bei mangelnder Einsicht vor. Von den Patienten des rheumatisch-arthritischen Formenkreises blieben in der Regel diejenigen unbeeinflußt, die bereits an stärkeren degenerativen Veränderungen des Stützapparates erkrankt waren.

Bei insgesamt 72 Herpes-zoster-Fällen wandte KOBER (29) Neurobion^{R} an. In 30 Fällen wurde das Präparat allein gegeben, die anderen 42 Patienten erhielten eine Kombination von Neurobion^{R} mit Procain in der Mischspritze. Die Dosierung betrug in den ersten 3 bis 6 Tagen individuell abhängig von den

Indikationsgebiet	Anzahl der behandelten Patienten	Erfolgreich behandelt	Unbeeinflußt geblieben
Neurasthenische und somatische Erschöpfungszustände	86	74	12
Lumbalgien und Ischialgien	65	47	18
Myalgien	41	36	5
Schulter-Arm-Syndrom	39	33	6
Arthralgien	29	24	5
Neuralgien	21	15	6
Rheumatischer Symptomenkomplex	13	10	3
Herpes zoster	2	1	1

Tabelle 5:

Ergebnisse einer Behandlung mit dem Vitamin-B-Kombinationspräparat Neurobion[R]

Die Behandlung wurde ausschließlich mit intramuskulären Injektionen vorgenommen. Die Dosierung betrug 3 bis 5 Injektionen. Bei akuten Fällen wurde täglich injiziert, ansonsten jeden zweiten Tag. Ein Behandlungserfolg trat um so schneller ein, je akuter die Erkrankung war. Chronische oder verschleppte Fälle brauchten längere Behandlungszeiten und mehr Injektionen. (Nach DOETSCH)

subjektiven Beschwerden und der Intensität des klinischen Bildes täglich 1-2 Injektionen, die intravenös verabreicht wurden. Daraufhin wurde bis zur zehnten Injektion nur noch jeden zweiten Tag eine Injektion gegeben, anschließend jeden dritten Tag. An injektionsfreien Tagen wurden 3 mal 2 Dragées Neurobion^{R} eingenommen. Es wird berichtet, daß alle Patienten fast ausnahmslos nach 8 bis 12 Injektionen ein vollkommenes Abklingen der subjektiven Beschwerden angaben. Die Zahl der Injektionen erhöhte sich nur bei den Patienten, die sehr spät in Behandlung kamen, d.h. erst 8 bis 14 Tage nach dem Auftreten der akuten Herpes-zoster-Erscheinungen.

JAURSCH (24) bestätigte im Rahmen seiner Untersuchungen mit Neurobion^{R} an 89 Patienten die Tatsache, daß das Präparat besonders bei Neuralgien und Neuritiden wirksam war. Bei etwa 70% der Kranken trat eine Besserung ein. Dabei betrug die Wochendosis im allgemeinen vier bis sechs Ampullen, überwiegend parenteral appliziert, die Behandlungsdauer ein bis sechs Wochen.

Ein anderes Präparat, Milgamma^{R} (Hersteller: Ankermann & Co., Friesoythe, Oldbg.), wurde von PRITZSCHE (36) bei 45 Patientinnen mit entzündlichen Nervenerkrankungen angewendet. Es handelt sich dabei um eine Vitamin-Wirkstoff-Kombination, die in injizierbarer Form und als Dragée vorliegt. 2 ml der Injektionslösung enthalten 1000 γ Vitamin B_{12}, 100 mg Vitamin B_1, 100 mg Vitamin B_6, 10 mg Adenosin-5-monophosphorsäure und 2% Procain. 1 Dragée enthält 250 γ Vitamin B_{12} und 250 mg Vitamin B_1. Die Behandlung wurde entweder kombiniert mit Dragées und Injektionen oder nur mit Dragées durchgeführt. Indikationsgebiete waren Ischialgien, Alkohol-

Polyneuritis, Schulter-Arm-Syndrom, Neuralgien, Myalgien, Neuritiden, Zoster oticus und Trigeminusneuralgie sowie Multiple Sklerose.
PRITZSCHE berichtet aus seinen Untersuchungen, daß von 10 Patientinnen, die an Ischialgie litten, 7 schnell beschwerdefrei und 3 weitgehend beschwerdefrei wurden. Dabei trat eine Besserung bzw. Heilung um so schneller ein, je früher die Ischialgie behandelt wurde.
Bei 6 Patientinnen mit Alkohol-Polyneuritis wurde ein 50%-iger Therapieerfolg registriert, während sich bei den 3 übrigen eine Besserung zeigte.
Bei einer Untersuchung von 15 Patientinnen, die an Neuralgien, Myalgien und Neuritiden unterschiedlicher Genese litten, konnten nach kombinierter Behandlung mit Injektionen und Dragées bei 11 Patientinnen alle krankhaften Symptome erfolgreich behandelt werden, während 4 Frauen nur noch über minimale Störungen klagten.
Auch bei einer Patientin mit Zoster oticus und einer weiteren mit einer Trigeminusneuralgie des zweiten Astes konnten die Schmerzen mit Dragées deutlich gelindert werden.
Die Behandlung der Multiplen Sklerose mit Milgamma^{R} beurteilt PRITZSCHE zurückhaltend. Bei 5 von 8 Patientinnen schienen die Schübe schneller abzuklingen als es sonst der Fall war, eine Patientin reagierte nicht auf die Behandlung und zwei nur mäßig.

MEISSNER (34) berichtet über die Wirkung von Milgamma^{R} bei 50 Patienten, die alle Symptome eines Zervikalsyndroms zeigten. Sie erhielten 10 bis 15 Tage lang jeweils täglich eine Ampulle intramuskulär appliziert (sonntags 4 mal 1 Dragée). Sofern nach der Injektionsbehandlung weiterhin Beschwerden bestanden, wurde zusätzlich Milgamma^{R} per os in der

obigen Dosierung angewandt. Die maximale Behandlungsdauer betrug 4 bis 5 Wochen, im Durchschnitt jedoch nur 3 Wochen. Fünf der Patienten erhielten lediglich Milgamma^{R}-Dragées, bei zwei davon wurde das Medikament 3 Monate lang bis zum völligen Verschwinden der Schmerzen appliziert. Eine Nachuntersuchung war bei 44 der 50 Patienten möglich, die Beobachtungszeit betrug bis zu 4 Monaten. Von diesen 44 Kranken war bei 9 im Laufe der Behandlung ein absoluter Therapieerfolg zu erkennen, 15 Patienten zeigten eine deutliche, 11 eine leichte Besserung. In 9 Fällen konnte weder subjektiv noch objektiv ein Behandlungserfolg nachgewiesen werden. Bei 3 Patienten trat nur während der Behandlungsdauer eine Besserung ein. In der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle hielt der einmal erzielte Heilerfolg jedoch auch nach dem Absetzen des Präparates unvermindert an.

STEMPLINGER (43) beschreibt gute Behandlungsergebnisse mit Milgamma^{R} bei Trigeminusneuralgien, alkoholischen und diabetischen Neuritiden, radikulären Reizerscheinungen, beim Lumbosakral-Syndrom sowie bei der Encephalomyelitis disseminata. Dabei wurde die Therapie mit täglicher intraglutealer Injektion von 2 ml Milgamma^{R} über 5 Tage eingeleitet und anschließend mit 1 Injektion jeden 2. Tag fortgesetzt. An den injektionsfreien Tagen verordnete er 4 mal täglich 1 Milgamma^{R} Dragée. Diesen Behandlungsmodus führte man bis zum Eintritt eines Therapieerfolges, bei chronischen Fällen jedoch höchstens bis zu 2 Monaten durch. Der Verfasser weist darauf hin, daß die intramuskuläre Injektion im Vergleich zur peroralen Applikation wirksamer erscheint. Der Therapieerfolg trat bei akuten neuralgiformen und neuriti-

schen Schmerzzuständen, Polyneuritiden und Radikulitiden besonders eindrucksvoll in Erscheinung. Bei chronisch-entzündlichen Prozessen und degenerativen Erkrankungen konnte man nur in geringem Umfang eine Besserung erzielen.

SCHOTTEN (40) behandelte 200 Patienten, die Symptome zervikaler und lumbaler Schmerzsyndrome zeigten, mit Antirheumatica, zu deren Bestandteil kein Vitamin B gehört, physikalischen Maßnahmen und Injektionen des Vitamin-B-Komplex-Präparates Medivitan^R (Hersteller: Medice, Iserlohn) und verglich diese Gruppe mit einer Kontrollgruppe von 40 Patienten ohne Vitamin-B-Komplex-Therapie bei sonst gleichem Behandlungsplan.
Bei der Auswertung der Ergebnisse konnte eine Verkürzung der Zeit der heftigsten Beschwerden bei den mit dem Vitamin-B-Komplex Behandelten festgestellt werden. Die Signifikanz der Ergebnisse wurde nach der χ^2-Methode statistisch abgesichert. Je größer der χ^2-Wert ist, um so geringer ist die Wahrscheinlichkeit des Zufalls p. χ^2 war größer als 9, damit p kleiner als 0,01 und somit war der Behandlungserfolg zwischen den ohne und mit Medivitan^R behandelten Patienten signifikant.
JÄHNICHEN (23) und KUKOWSKI (32) erzielten mit dem gleichen Präparat positive Ergebnisse bei der Behandlung von Herpes zoster, Neuritiden, Zervikalsyndromen, Schulter-Arm-Syndromen, Ischialgien sowie Gesichtsneuralgien.

CHRISTMANN (11) behandelte 50 Patienten mit vorwiegend rheumatischen und neurologischen Leiden mit einem Kombinationspräparat, welches aus 20 mg Thiaminhydrochlorid, 30 mg Pyridoxinhydrochlorid sowie 50γ Hydroxocobalamin pro Dragée zusammenge-

setzt war. Die Dosierung betrug 3 bis 5 Tabletten täglich. Nur in einigen schweren, sehr schmerzhaften Fällen von Ischiasneuritis wurden in den ersten beiden Wochen 2 bis 3 mal eine Ampulle intramuskulär injiziert, welche 100 mg Thiaminhydrochlorid, 150 mg Pyridoxinhydrochlorid, 1000γ Hydroxocobalamin und 10 mg Lignocainhydrochlorid enthielt. Die Behandlungsdauer betrug im Durchschnitt 3 bis 5 Wochen. Dabei waren die Behandlungsergebnisse bei Neuritiden und Neuralgien am eindrucksvollsten. Jedoch auch bei Schmerzzuständen in Folge osteochondrotischer Veränderungen der Hals- oder Lendenwirbelsäule bzw. bei Arthrosen konnten beachtliche Erfolge im Sinne einer Schmerzlinderung erzielt werden. Bei zwei Fällen von perniziöser Anämie kam es zu einer Normalisierung des Blutbildes.

AHRINGSMANN (1,2) empfiehlt beim Schulter-Arm-Syndrom auf Grund seiner Erfahrungen die alleinige Gabe von Vitamin B_1. Bei einer Frühbehandlung, die nicht später als eine Woche nach dem Auftreten der ersten Beschwerden einsetzt, kann der Patient innerhalb einer Woche völlig beschwerdefrei sein. Dabei beträgt die Dosierung am 1. Tag der Therapie 50 mg des Vitamins B_1, und zwar intravenös appliziert. Tritt daraufhin keine allergische Reaktion auf, so werden an den 7 darauf folgenden Tagen täglich 100 mg Vitamin B_1 intravenös weiter verabreicht.

Neben den beschriebenen Erfahrungsberichten liegen auch zahlreiche Veröffentlichungen vor, welche die Behandlung neurologischer Schmerzzustände mit reinem Vitamin B_{12} betreffen.
So berichten SAUER und DÜSSLER (38) zum Beispiel über das Krankheitsbild der diabetischen Polyneuritis und deren Behandlung mit Vitamin B_{12}. Es wur-

den Untersuchungen an 18 Patienten durchgeführt, denen im allgemeinen 30-60$_\gamma$ des Vitamins täglich injiziert wurden. Diese Behandlung wurde im Durchschnitt 10 bis 14 Tage fortgesetzt. Bei einigen hartnäckigen Fällen erhöhte man die Tagesmenge vorübergehend bis auf 1000$_\gamma$ Vitamin B_{12}. Die meisten Kranken berichteten schon nach 2 bis 3 Tagen, manche bereits am Tage der Injektion, über eine deutliche Besserung. Einige Patienten blieben mehrere Monate rezidivfrei. In den meisten Fällen traten jedoch erneut Beschwerden auf, die jedoch im allgemeinen durch erneute Vitamin B_{12}-Behandlung für längere Zeit beseitigt werden konnten. Zusammenfassend stellen die Autoren fest, daß von den 18 Kranken 15 subjektiv gebessert oder beschwerdefrei wurden und 3 ungebessert blieben, davon 2 trotz hoher Dosen.

SÄKER und GAIDA (37) behandelten 116 Patienten, die an verschiedenen neurologischen Krankheiten litten, 10 bis 14 Tage lang mit täglichen Cytobion^R-Injektionen (Hersteller: E. Merck AG., Darmstadt) von 1000$_\gamma$ B_{12}. Danach wurde nur noch alle 1 bis 3 Wochen 1000$_\gamma$ B_{12} als Erhaltungsdosis appliziert. Bei den 6 Fällen von funikulärer Myelose bildeten sich die neurologischen Symptome erst unter den genannten hohen Dosen zurück. 16 Patienten mit multipler Sklerose, 4 mit paraspastischem Syndrom, 3 mit amyotrophischer Lateralsklerose und 1 Patient mit Querschnittssyndrom, die alle über 10 bis 18 Tage 1000$_\gamma$ B_{12} täglich intravenös erhielten, konnten nicht mit Sicherheit beeinflußt werden. Bei Polyneuritis diabetica und alkoholica ging das Neuralgiesyndrom meist zurück, dagegen konnten Reflexstörungen, Hypästhesien und motorische Ausfälle nicht gebessert werden. Bei 39 Neuritissyndromen vertebrogener Ätio-

logie wurde bei der Beurteilung nur des neuralgischen Syndroms 12 mal ein voller, 12 mal ein deutlicher, 6 mal ein fraglicher und 9 mal kein Effekt erzielt.
Bei 20 Neuritis-Fällen verschiedener Genese wurden Parästhesien stets völlig beseitigt oder deutlich beeinflußt, während die Schmerzen in dieser Weise bei zwei Drittel der daran leidenden Patienten gebessert werden konnten. Motorische Ausfälle wurden nicht, Hypästhesien und Reflexausfälle nur selten beeinflußt. Von 6 postherpetischen Neuralgien wurde nur ein Fall deutlich gebessert. Die Behandlung der Trigeminusneuralgie, die eine lange Erhaltungsdosis erfordert, war in etwa 70% der beschriebenen Fälle erfolgreich.

FIELDS und HOFF (14) wandten Vitamin B_{12} bei 13 Fällen von Trigeminusneuralgie an. Die ersten 6 Patienten erhielten 4 bis 8 Wochen lang 2 oder 3 mal wöchentlich 1000γ. In allen Fällen konnte ein Therapieerfolg bereits in der ersten Woche deutlich erkannt werden, gewöhnlich nach der zweiten Injektion. In zwei Fällen mußte die Behandlung kurz nach Aufhören der typischen Schmerzzustände, aber bei Weiterbestehen der brennenden Schmerzen, aus äußeren Ursachen für ungefähr eine Woche unterbrochen werden. In beiden Fällen kehrte der lanzinierende Schmerz zurück, doch wurde er bereits nach der ersten von 6 täglichen Injektionen von 1000γ gemildert. Wegen der Rückkehr der Symptome bei Unterbrechung der Therapie und wegen der stärkeren Therapieresistenz der brennenden Schmerzen gingen die Verfasser dazu über, 10 Tage lang tägliche Vitamin-B_{12}-Injektionen zu verabreichen, wodurch ein beständigerer B_{12}-Spiegel erreicht werden sollte. Die letzten 7 Fälle sind auf diese Weise behan-

delt worden. Der erste mit Vitamin B_{12} behandelte Patient hatte 11 Monate nach der letzten Injektion noch keinen Rückfall. Der zweite Patient blieb 10 Monate nach Absetzen der Therapie schmerzfrei.

Auch bei den übrigen Patienten waren die Schmerzen nicht wieder aufgetreten, wenn es sich hierbei auch um kürzere Zeiträume handelte. 5 Patienten waren auf andere Weise vorbehandelt worden. Bei zwei Fällen war eine Nervenresektion und bei 3 Fällen wiederholte Alkoholblockade vorgenommen worden. Von diesen Kranken erwiesen sich 4 als die Resistentesten der Behandlungsserie, doch kam es auch bei ihnen schließlich zur gleichen Besserung wie bei den anderen Patienten.
Auch BROGGI (8) berichtet über ähnliche Erfolge bei 3 Patienten, die er mit Vitamin B_{12} behandelte.

BECK (4) wandte das Vitamin bei besonders schweren Fällen des Schulter-Arm-Syndroms zusätzlich zu anderen therapeutischen Mitteln an. Die Dosierung erfolgte individuell und lag zwischen 2000 und 5000γ pro Tag. Das Präparat wurde immer intramuskulär verabreicht. Bei niedrigeren Tagesdosierungen stellten sich keine eindeutigen Erfolge ein. Die intramuskulären Injektionen wurden kurmäßig über etwa 2 Wochen gegeben. In den ersten Tagen ließen zunächst die Parästhesien nach. Die neuralgischen Schmerzen gingen meist erst nach 6 bis 8 Injektionen merklich zurück. Danach wurde die Tagesdosis entsprechend verringert. Vitamin B_{12} wurde auch noch einige Tage über den Zeitpunkt der Beschwerdefreiheit hinaus verabreicht, um einen Rückfall zu vermeiden. Die Gesamtdosis der Behandlung lag zwischen 30 000 und 50 000γ Vitamin B_{12}. Verschiedene Patienten kamen auch mit wesentlich geringeren Dosen aus. Ähnliche Erfolge erzielte

BECK (5) auch bei der Behandlung von 30 Patienten mit zerviko-zephalem Syndrom, bei dem er das Vitamin in hoher Dosierung ebenfalls in Ergänzung zu medico-mechanischen Maßnahmen anwandte.

Bei 400 Patienten, die an vertebragenen Schmerzen und Sensibilitätsstörungen litten, wandte HIEBER (21) das Präparat Hydroxobase^R an (Hersteller: Chemische Werke Hommel GmbH, Mühlheim/Baden). Es handelt sich dabei um die biologische Form des Vitamins B_{12}, dem Hydroxocobalamin. Bei den Patienten handelte es sich vorwiegend um eine negative Patientenauslese, da die meisten Kranken bereits vorher ohne oder mit unzureichendem Erfolg medikamentös und physikalisch behandelt worden waren. Die Patienten erhielten täglich eine Ampulle zu 5000 mcg und zwar vorwiegend als intramuskuläre Injektion. Eine intravenöse Injektion erfolgte nur, wenn Muskeldystrophien eine intramuskuläre Injektion nicht zuließen. Der Verfasser betont, daß die Injektionsart keinen Unterschied für den therapeutischen Erfolg ergibt. Die Behandlungsdauer mit Hydroxobase^R lag zwischen 6 und 16 Tagen. Als Kriterium für die Beurteilung des Behandlungserfolges wurde neben der Beeinflussung der Schmerzen und der Sensibilitätsstörungen auch das Allgemeinbefinden ausgewertet. Der Verfasser berichtet, daß das Medikament bei 48,5% der Patienten sehr gute und gute analgetische Effekte erzielte und somit der Wirkung eines starken Analgetikums entspricht. Allerdings wurde in ganz akuten Fällen die Anlaufszeit von drei Tagen, die der neurotrope Wirkungsmechanismus erfordert, mit der zusätzlichen Gabe eines Analgetikums überbrückt. In den meisten Fällen war jedoch die gleichzeitige manuelle und physikalische Therapie ausreichend, so daß auf Analgetika verzichtet werden konnte. Die

sehr gute und gute Wirkung von Hydroxobase[R] auf die Sensibilitätsstörungen war mit 50% noch eindrucksvoller. 63% der Patienten gaben ein besseres Allgemeinbefinden an.

HAMPP (18) untersuchte die Wirkung hoher Vitamin-B_{12}-Gaben bei Trigeminusneuralgien, Phantomschmerzen, kausalgiformen, postherpetischen und tabischen Schmerzzuständen. Das Vitamin wurde außerdem im Rahmen zervikaler und lumbaler Wirbelsäulensyndrome angewandt. Die Beobachtungen erstreckten sich über einen Zeitraum von ca. einem Jahr. Während der Vitamin-B_{12}-Behandlung wurde jede andere Medikation abgesetzt. In einigen Fällen, die auf die Behandlung kaum ansprachen, mußte zusätzlich eine physikalische Behandlung durchgeführt werden. In der Mehrzahl der 33 behandelten Patienten wurden Dosen von 500 bis 1000γ des Präparates Docigramm[R] injiziert. In mehreren Fällen ging der Verfasser jedoch auf 500,250,200γ pro Injektion zurück. Bei starken Schmerzen wurden 6, bei weniger heftigen 4 bis 5 Injektionen pro Woche verabreicht. Die Gesamtdosis beschränkte sich auf 10 000 bis 20 000γ. Eine deutliche Besserung zeigte sich bei der Mehrzahl der auf Vitamin B_{12} gut ansprechenden Fälle schon nach der 5., 10., 12. Injektion. Bei 4 Fällen von Trigeminusneuralgie konnte kein durchgreifender Erfolg, sondern nur eine vorübergehende, die Behandlungsdauer nicht überschreitende Wirkung erzielt werden. Ähnliche Beobachtungen machte der Verfasser bei 3 schweren postherpetischen Schmerzzuständen. In einem frischen Erkrankungsfall mit Zoster oticus zeigten allerdings sowohl die Schmerzen als auch die Facialisparese eine deutliche und schnelle Besserung.

Von 7 Fällen mit zervikalem und lumbalem Schmerzsyndrom zeigten 4 eine anhaltende Besserung und 2 Schmerzfreiheit. In einem Fall hielt die Besserung nur während der Dauer der Medikation an. In 2 Fällen konnte keine Beeinflussung der Schmerzen erzielt werden. Bemerkenswert gute Resultate wurden bei der Behandlung tabischer Schmerzzustände erzielt. Die lanzinierenden Schmerzen konnten fast ausnahmslos erheblich gebessert bzw. zum Verschwinden gebracht werden.

Auch HILLNER und WALLNER (22) behandelten 10 Patienten mit einem Halswirbelsäulensyndrom bzw. einer Spondylarthrosis deformans der gesamten Wirbelsäule mit hochdosiertem Vitamin B_{12}. Die Verfasser berichten über ein Nachlassen der Schmerzen, jedoch mußten zum Teil sehr hohe Dosen, in einem Fall bis zu 40 000 γ gegeben werden und zusätzlich eine gleichzeitige physikalische Behandlung aufgenommen werden. 4 Patienten mit einer Ischialgie reagierten gut auf Injektionen von Vitamin B_{12}, eine Patientin wurde bereits nach 3 mal 1000 γ schmerzfrei. Eine Patientin mit einer schweren Neuritis am linken Arm, die gegen Analgetica refraktär war, reagierte auf 10 mal 1000 γ Vitamin B_{12} intramuskulär nicht. Auch bei 3 Patienten mit einer schweren akuten bzw. subakuten Polyarthritis wurde durch Injektionen von hohen Dosen Vitamin B_{12} keine Besserung erzielt. Es wurde keinerlei Einfluß auf die Gelenkschmerzen beobachtet. Einer sehr schwer erkrankten Patientin wurden 90 mal 1000 γ des Vitamins verabreicht ohne daß ein sichtbarer Erfolg eintrat. Auch bei einer Patientin mit Multipler Sklerose hatte die Vitamin-B_{12}-Behandlung in hoher Dosierung keinen Effekt.

III. DISKUSSION

Faßt man die Versuchsergebnisse zusammen, so ist festzustellen, daß die größten Erfolge bei der Behandlung neurologischer Schmerzzustände mit Vitaminen der B-Reihe in hoher Dosierung bei den Indikationen Zervikalsyndrom, Schulter-Arm-Syndrom, Ischialgie, Lumbalgie, Myalgie, Trigeminusneuralgie, Neuritis und Neuralgie, alkoholische und diabetische Polyneuritis, funikuläre Myelose sowie bei Herpes zoster erzielt werden konnten. Ein Therapieerfolg trat um so schneller ein, je akuter die Erkrankung war. Bei chronischen oder verschleppten Fällen war eine längere Behandlungszeit und eine höhere Dosierung erforderlich. Von den Patienten des rheumatisch-arthritischen Formenkreises blieben in der Regel diejenigen unbeeinflußt, die bereits stärkere degenerative Veränderungen am Stützapparat aufwiesen.
Die geringsten Erfolge erzielte man in solchen Fällen, bei denen eine zentrale Komponente der Beschwerden vorlag, z.B. bei Phantomschmerzen, oder bei denen eine Erkrankung des Zentralnervensystems bestand.

Diese Therapieergebnisse müssen jedoch äußerst kritisch beurteilt werden. Einmal liegen bei der weitaus überwiegenden Anzahl der Untersuchungen weder Vergleichsgruppen vor, noch sind die Versuche im doppelten oder einfachen Blindversuch durchgeführt worden. Die Ergebnisse sind daher statistisch nicht gesichert. Zum anderen sind sie nicht ohne Einschränkungen miteinander zu vergleichen, da die Versuche unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt wurden. Sie unterscheiden sich sowohl in der Kombination der Vitamine, ihrer

Dosierung als auch in der Art der Applikation. Außerdem wurden bei manchen Versuchen zusätzlich andere therapeutische Mittel angewandt, wie z.B. physikalischer und chemischer Art, so daß es in solchen Fällen unmöglich wird, zu beurteilen, welchen Faktoren der Behandlungserfolg zuzuschreiben ist.
Die Therapie mit Vitaminen der B-Reihe gründet sich auf die Tatsache, daß gerade diese eine entscheidende Stellung im Stoffwechsel des Nervensystems einnehmen (15,27,28,31).

Der vorliegenden Literatur ist zu entnehmen, daß den B-Vitaminen in hoher Dosierung eine pharmakodynamische Wirkung im Sinne eines analgetischen Effektes zukommt. Dieser Effekt konnte bisher in Versuchen nicht nachgewiesen werden. Außerdem ist der Wirkungsmechanismus der neurotropen Vitamintherapie noch relativ unbekannt, so daß diese Behandlungsart umstritten ist (6,37). Da Therapieerfolge nur mit sehr hohen Dosen, die den Tagesbedarf bei weitem überschreiten, erzielt werden, wird die Ansicht vertreten, daß es sich nicht um einen Substitutionseffekt handelt (35). Es sei jedoch erwähnt, daß oft ein latenter Vitaminmangel herrscht, der klinisch nicht erkennbar ist. Daher ist die Unterscheidung zwischen Substitution und Pharmakotherapie schwierig. Es ist anzunehmen, daß solche unerkannten Mangelsituationen eine analgetische Wirkung der Vitamine bei neurologischen Schmerzzuständen vortäuschen können.

Therapieerfolge, die auf einer Substitution beruhen, können bei der Behandlung der verschiedenen neurologischen Erkrankungen des Alkoholismus als gesichert angesehen werden (3,17,44,47). FENNELLY et al. (13) weisen auf Grund ihrer Unter-

suchungen auf die ätiologische Beteiligung eines Vitamin-B-Mangels, insbesondere eines Mangels an B_1, bei der Entstehung der Alkoholpolyneuritis hin. Der Gehalt an Vitamin B_1 im Serum war bei 86% der Alkoholiker mit Polyneuritiden und bei 44% der Patienten ohne neurologische Störungen erheblich geringer als bei den zur Kontrolle untersuchten gesunden Personen. Auch bei der funikulären Myelose liegt die Ursache der Erkrankung in einem Vitaminmangel (B_{12}) begründet (7,26).

Vergleicht man die Versuchsergebnisse unter den oben erwähnten Einschränkungen, so scheint, wie dem statistisch abgesicherten Versuch von SCHMITT (39) zu entnehmen ist, den Vitaminen B_1, B_6 und B_{12} als Kombinationspräparat eine größere Bedeutung zuzukommen. Auffallend an diesem Versuch ist die Unwirksamkeit des Vitamins B_{12} beim Zervikalsyndrom. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren (18,21), deren Untersuchungen jedoch nicht statistisch abgesichert sind. Auch bei der Behandlung der Trigeminusneuralgie fällt der Erfolg zugunsten der Vitamine B_1, B_6 und B_{12} in Kombination aus.

Der Grund, warum in einigen Fällen der Behandlungserfolg positiv, in anderen Fällen negativ ausfiel, ist unklar. Möglicherweise ist dieser Effekt durch eine unterschiedliche Resorption und Ausscheidung der Vitamine zu erklären. Die Vitamine der B-Gruppe sind alle wasserlöslich oder werden, falls als Derivate verabfolgt, in kurzer Zeit in ihre wasserlösliche Form überführt. Ihre Speicherung im Organismus ist daher nur in geringem Umfang möglich, so daß bei konzentrierter Anreicherung im Blut eine verstärkte Ausscheidung schon nach kurzer Zeit erfolgt. Sie können dadurch keine entscheidende Wirkung ausüben (6).

Es liegen Veröffentlichungen vor, in denen berichtet wird, daß ein größerer therapeutischer Effekt bei intrathekaler Applikation zu verzeichnen ist (19,46). Dabei kommt es zu einem beträchtlichen Anstieg der Vitaminkonzentration im Liquor, die selbst durch eine parenterale Verabreichung in einer 10 bis 30 fach höheren Dosierung nicht zu erzielen ist. Diese Applikationsart zeigt sich, z.B. bei der Behandlung der funikulären Myelose mit Vitamin B_{12}, der parenteralen therapeutisch überlegen, da es auf diese Weise gelingt, große Mengen des Pharmakons über den Liquor an die oftmals in unmittelbarer Nähe des Liquorraumes lokalisierten Degenerationsherde des Rückenmarks heranzubringen.

Abschließend kann festgestellt werden, daß eine Vitamintherapie in den Fällen angebracht ist, in denen auf Grund eines Mangels eine Substitution indiziert ist. Alle anderen bisherigen Beobachtungen halten wissenschaftlichen Anforderungen nicht stand und sind außerdem statistisch nicht abgesichert. Aus den genannten Gründen können Placeboeffekte nicht ausgeschlossen werden. Da die Fragen nach dem Wirkungsmechanismus, der Zusammenstellung der Vitamine, der effektivsten Applikationsart sowie der optimalen Dosierung und der statistischen Absicherung eines suggestivfreien Therapieerfolges noch offen sind, können nur exakt durchgeführte, jeder Kritik standhaltende klinische Prüfungen über die therapeutische Wirksamkeit hoher Dosen der Vitamin-B-Gruppe Klarheit verschaffen.
Vor allen Dingen muß zwischen tatsächlicher Wirkung und Placeboeffekt klar unterschieden werden. Erst dann kann man von einem eindeutigen therapeutischen Effekt der Vitamine, sei es als Einzel- wie auch als Kombinationspräparat, sprechen.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Wirkung der Vitamine B_1, B_6 und B_{12} in hoher Dosierung einzeln und in Kombination bei verschiedenen neurologischen Schmerzzuständen untersucht. Die Behandlungsart stützt sich auf die Tatsache, daß diese Vitamine eine entscheidende Rolle im Stoffwechsel des Nervengewebes spielen. Daraus, daß ein Therapieerfolg mit den Vitaminen nur unter hoher Dosierung eintritt, wurde geschlossen, daß dieser Effekt nicht auf einer Substitution beruht, sondern daß sie eine pharmakodynamische Wirkung im Sinne eines analgetischen Effektes besitzen. Bisher konnte dieser Effekt jedoch experimentell nicht bewiesen werden.

Die Therapieerfolge, die mit den Vitaminen erzielt wurden, waren bei der Behandlung von Neuritiden und Neuralgien am größten, wobei sich die Ergebnisse um so eindrucksvoller zeigten, je akuter das Krankheitsbild in Erscheinung trat. Bei chronischen Fällen wurden weniger eindeutige Erfolge erzielt und die geringsten Effekte in solchen Fällen, bei denen eine zentrale Komponente der Beschwerden vorlag oder bei denen eine Erkrankung des Zentralnervensystems bestand.

Diese Ergebnisse müssen jedoch äußerst kritisch beurteilt werden, da bei der überwiegenden Anzahl der Untersuchungen weder Vergleichsgruppen vorlagen, noch die Versuche im doppelten oder einfachen Blindversuch durchgeführt wurden. Aus diesen Gründen können Placeboeffekte nicht ausgeschlossen werden. Es kann jedoch als gesichert angesehen werden, daß eine Vitamintherapie dann indiziert ist, wenn die Ursache der Schmerzzustände auf einer Vitaminmangelsituation beruht, die eine Substitution erfordert. Solche

Indikationen liegen z.B. bei der Behandlung von alkoholischen Neuritiden und der funikulären Myelose vor. Alle anderen bisherigen Beobachtungen halten wissenschaftlichen Anforderungen nicht stand.

Um ein endgültiges Urteil darüber fällen zu können, ob die Schmerztherapie mit hochdosierten Vitaminen der B-Reihe auf einer tatsächlichen neurotropen Wirkung, einer Substitution oder auf einem Placeboeffekt beruht, müssen exakte, jeder Kritik standhaltende, klinische Untersuchungen durchgeführt werden, die statistisch abgesichert sind.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. AHRINGSMANN, H.:

Über die Polymyalgia thorakobrachialis
Med. Welt 45, 2337-2341 (1961)

2. AHRINGSMANN, H.:

Noch einmal: Das Schulter-Arm-Syndrom
Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 50, 300-303 (1961)

3. BAMMER, H. G.:

Die B-Vitamine aus neurologischer Sicht
Zeitschr. für Neurologie 202, 165-176 (1972)

4. BECK, H.:

Das Schulter-Arm-Syndrom und seine Behandlung mit Vitamin B_{12}
Med. Welt 22, 922-924 (1958)

5. BECK, H.:

Das zerviko-zephale Syndrom und seine Behandlung mit Vitamin B_{12}
Med. Welt 24, 1321-1323 (1960)

6. BLUM, K.-U.:

Probleme der Vitaminforschung
Med. Klin. 65, 1093-1103 (1970)

7. BLUM, K.-U.:

Vitamin B_{12} nicht bei allen Neuritiden wirksam
Med. Klin. 67, 1713 (1972)

8. BROGGI, E.:

La vitamina B_{12} ad alte dosi nella cura della nevralgia del trigemino
Gazzetta Medica Italiana 112, 178 (1953)

9. BRÜHL, W.:

Neurotrope Vitamintherapie
Med. Welt 51, 2741-2743 (1962)

10. BUDDECKE, E.:

Grundriss der Biochemie
Berlin-New York: Walter De Gruyter 1973

11. CHRISTMANN, W.:

Therapeutische Anwendungsmöglichkeiten einer Vitaminkombination
Ärztl. Prax. 18, 1462 (1966)

12. DOETSCH, H.:

Erfahrungsbericht über Neurobion
Der Landarzt 37, 958-959 (1961)

13. FENNELLY, J., O. Frank, H. Baker and C.M. Leevy:

Peripheral neuropathy of the alcoholic:
I. Aetiological role of aneurin and other B-complex vitamins
Brit. Med. J. 5420, 1290-1292 (1964/II)

14. FIELDS, W.S. and H.E. Hoff:

Relief of pain in trigeminal neuralgia by crystalline vitamin B_{12}
J. of the Am. Med. Ass. 149, 1677 (1952)

15. FIELDS, W.S. and H.E. Hoff:

Crystalline vitamin B_{12} in neurologic disturbances
The Merck Report 61, 3 (1952)

16. GLATTHAAR, G.:

Parenterale Anwendung neurotroper Vitamine in der Klinik
Ärztl. Prax. 22, 560 (1970)

17. GOODMAN, L.S. and A. Gilman:

The Pharmacological Basis of Therapeutics
New York, Toronto, London: Macmillan Publishing Co., Inc. 1975

18. HAMPP, H.:

Vitamin B_{12}-Behandlung in der Neurologie
Dtsch. med. Wschr. 80, 1139-1140 (1955)

19. HEINRICH, H.C.:

Ist die intrathekale Injektion von Vitamin B_{12} der intravenösen therapeutisch überlegen?
Med. Klin. 57, 410-411 (1962)

20. HEINRICH, H.C.:

Plazebo-Therapie mit "neurotropen" B-Vitaminen bei Herpes zoster, Neuralgien und Polyneuritiden
Therapiewoche 19, 97-98 (1969)

21. HIEBER, H.:

Die Behandlung vertebragener Schmerzen und Sensibilitätsstörungen mit hochdosiertem Hydroxocobalamin
Med. Monatsschr. 28, 545-548 (1974)

22. HILLNER, E. und S. Wallner:

Erfahrungen mit hochdosierter Vitamin B_{12}-Therapie
Dtsch. Med. J. 10, 399-401 (1959)

23. JÄHNICHEN, S.:

Erfahrungen aus der Praxis mit dem Vitamin-Kombinations-Präparat "Medivitan".
Med. Welt 17, 360-362 (1966)

24. JAURSCH, U.:

Erfahrungen mit einer neurotropen Vitaminkombination
Ärztl. Prax. 16, 802 (1964)

25. KANIG, K.:

Die Bedeutung der B-Vitamine für das Nervensystem
Berliner Medizin 16, 6-14 (1965)

26. KANIG, K.:

B-Vitamine und Nervensystem
Hippokrates 37, 749-758 (1966)

27. KANIG, K.:

Die Vitamine in der Neurologie aus:
Therapie der Nervenkrankheiten,
ed. K. Hartmann-v. Monakow
Basel/New York: Karger 1969

28. KASPER, H.:

Vitamine in Prophylaxe und Therapie
Fortschritte der Medizin 82, 829-844 (1964)

29. KOBER, G.:

Zur Therapie des Herpes zoster
Die Therapiewoche 17, 2135 (1967)

30. KUEMMERLE, H.P.:

Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie
München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1973

31. KÜHNAU, J.:

Hat Vitamin B_1 eine Wirkung auf die peripheren Nerven?
Dtsch. med. Wschr. 90, 845-846 (1965)

32. KUKOWSKI, H.:

Zur Diagnose und Therapie der Gesichtsneuralgien
Fortschr. Med. 83, 819-821 (1965)

33. McILWAIN, H.:

Biochemistry and the central nervous system
London: J. & A. Churchill Ltd. 1966

34. MEISSNER, H.:

Zur medikamentösen Behandlung des Zervikalsyndroms mit hochdosierten Vitaminen der B-Reihe
Münch. med. Wschr. 105, 1901-1908 (1963)

35. NOELLE, H.:

Polyneuropathie als Spät- und Frühkomplikation des Malabsorptionssyndroms
Med. Klin. 62, 1984-1986 (1967)

36. PRITZSCHE, G.:

Zur Behandlung entzündlicher Nervenerkrankungen mit einer Vitamin-Wirkstoff-Kombination
Med. Klin. 57, 1651-1652 (1962)

37. SÄKER, G. und A. Gaida:

B_{12} in der Neurologie
Münch. med. Wschr. 98, 906-908 (1956)

38. SAUER, H. und A. Düssler:

Über das Krankheitsbild der diabetischen Polyneuritis und seine Behandlung mit Vitamin B_{12}
Dtsch. med. Wschr. 79, 1046-1048 (1954)

39. SCHMITT, H.W.:

Zur Behandlung des zervikalen Schmerzsyndroms
Med. Welt 19, 1196-1198 (1968)

40. SCHOTTEN, P.:

Beitrag zur Behandlung zervikaler und lumbaler Schmerzsyndrome
Münch. med. Wschr. 111, 2237-2239 (1969)

41. SCHRÜFFER, H.:

Zur Therapie bei neuritisch-neuralgischen Beschwerden
Ärztl. Prax. 20, 4501 (1968)

42. SEBRELL, W.H. and R.S. Harris:

The Vitamins
New York- London: Academic Press 1972

43. STEMPLINGER, H.:

Erfahrungen mit einer Vitamin-Wirkstoffkombination bei neurologischen Erkrankungen
Med. Welt 38, 1941-1943 (1963)

44. STEPP, W., J. Kühnau und H. Schroeder:

Die Vitamine und ihre klinische Anwendung
Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag 1952

45. STOERGER, R., E. Mengi und G. Reinhardt:

Die Beeinflussung von Schmerzzuständen bei neurologischen Erkrankungen durch Neurobion
Med. Klin. 58, 2052-2054 (1963)

46. ULBRICHT, W.:

Intrathekale Vitamin-B_{12}-Anwendung bei neurologischen Erkrankungen
Dtsch. Med. J. 17, 481-483 (1966)

47. ZÖLLNER, N.:

Vitamine als Pharmaka
Dtsch. Med. J. 16, 582-587 (1965)

Mein besonderer Dank gilt
Herrn Professor Dr. R. FREY
für die Überlassung des Themas,
Herrn Professor Dr. K. J. NETTER
für die Übernahme des Korreferates
sowie der Pharmazeutischen Industrie
für die zur Verfügung gestellte
Literatur.

LEBENSLAUF

Am 20. August 1953 wurde ich als Tochter des Ingenieurs Karl Hoffmann und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Schlander in Darmstadt geboren. Von 1960-1964 besuchte ich die Volksschule in Darmstadt. Anschließend wechselte ich auf die Viktoriaschule und absolvierte dort den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Gymnasiums. Nach dem Abitur 1972 immatrikulierte ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, um Zahnmedizin zu studieren. Im Sommer 1973 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Frühjahr 1975 die zahnärztliche Vorprüfung.

Seit dem Sommersemester 1975 besuche ich die klinischen Kurse und Vorlesungen und beabsichtige im Sommer 1977 das Staatsexamen abzulegen.